

Detekce paroxysmální fibrilace síní u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě

MUDr. Petr Janský

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Paroxysmální fibrilace síní nemusí být u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou při standardním vyšetřovacím postupu zjištěna, její detekce je však u těchto pacientů klíčová, neboť vede ke zvolení správné terapie v sekundární prevenci. V tomto přehledu je nejprve charakterizován vztah jednotlivých forem fibrilace síní a ischemické cévní mozkové příhody. Dále jsou popsány jednotlivé používané formy monitorace srdečního rytmu. Část textu věnovaná optimální strategii EKG monitorace hodnotí její jednotlivé aspekty, jako je doba monitorace, volba vhodného monitorovacího zařízení, časový odstup zahájení monitorace od iktu a shrnutí možností predikce záchyty arytmií pomocí biomarkerů.

Klíčová slova: fibrilace síní, ischemická cévní mozková příhoda, ESUS, EKG monitorace, Holter, biomarkery.

Detection of paroxysmal atrial fibrillation in ischaemic stroke patients

Paroxysmal atrial fibrillation is frequently undetected by standard examination procedures in patients with acute ischaemic stroke. However, its detection is crucial for choosing appropriate secondary stroke prevention. In this review article, the relation of particular forms of atrial fibrillation and ischaemic stroke is firstly characterized. All available means of heart rhythm monitoring are then compared. Particular aspects of optimal monitoring strategy are assessed – the length of monitoring, the choice of monitoring method, the appropriate time interval of monitoring commencing after stroke event and the use of biomarkers in atrial fibrillation prediction after stroke.

Key words: atrial fibrillation, ischaemic stroke, ESUS, ECG monitoring, Holter, biomarkers.

Úvod

Známa fibrilace síní (atrial fibrillation, AF) je přítomna u 20 % všech ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) (Dulli et al., 2003). Celková prevalence AF u pacientů s iCMP se však odhaduje až na 39 % (Sposato et al., 2015). U významného podílu pacientů s kryptogenní iCMP a ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) je příčinou iktu nedetekovaná paroxysmální AF (Hart et al., 2014). AF byla dále identifikována též u ostatních etiologických podtypů iCMP, u 2,4 % pacientů se small vessel disease a 2,2 % pacientů s large vessel disease (Demeestere et al., 2016).

Obecně je iCMP u pacientů s AF spojena se závažnějším postižením oproti ostatním etiologickým skupinám iCMP – tito pacienti se

prezentují s horším vstupním obrazem klinickým i radiologickým, mají větší pravděpodobnost recidivy, horší prognózu a vyšší mortalitu (Lin et al., 1996). Příčinou vzniku iCMP při AF je embolizace trombu utvořeného v levé srdeční síni, nejčastěji v jejím oušku. Kromě stázy krve, vyvolané omezením kontrakční schopnosti myokardu při arytmií, přispívá ke vzniku trombu též poškození endotelu a hyperkoagulační stav v levé síni (Watson et al., 2009). U pacientů s AF byla popsána morfologická a strukturální přestavba levé síně a ouška, jako je dilatace, redukce objemu musculi pectinati a endokardiální fibroelastóza (Shirani et al., 2000).

Aktuální definice dle European Heart Rhythm Association (EHRA) a European Society

of Cardiology (ESC) označuje jako AF arytmií, jejíž obraz na EKG charakterizují tři kritéria: absolutně nepravidelné R-R intervaly, nepřítomnost P vln a frekvence fibrilačních vln $> 300/\text{min}$ (tzn. interval mezi dvěma aktivacemi síní < 200 ms). Paroxysmální fibrilace síní (paroxysmal atrial fibrillation, PAF) je definována jako rekurentní (dva a více) spontánně odeznívající epizody AF, představuje 25–60 % případů AF a je považována za předstupeň rozvoje setrvalé AF. Určitá nejasnost panuje v názoru na to, jak dlouhá musí být epizoda AF, aby byla považována za rizikovou z hlediska vzniku iCMP. Ve většině provedených studií byla arbitrárně stanovena hranice minimálně 30 s. Riziko iCMP u PAF i setrvalé AF bylo tradičně považováno za obdobné, recentní studie



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petr Janský, petr.jansky2@fnmotol.cz

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(1): 21–24

Článek přijat redakcí: 16. 11. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 1. 2019

ukazují na snížené riziko iCMP při PAF až o 25 % (Ganesan et al., 2016). Její zachycení však stále představuje u pacienta zásadní terapeutickou změnu v sekundární prevenci iCMP – stejně jako při permanentní AF – je nasazena antikoagulační léčba, snižující riziko recidivy iCMP až o dvě třetiny, eventuálně je zvažováno uzavření ouška levé síně u pacientů s vysokým rizikem spojeným s užíváním antikoagulační terapie.

Samotné zachycení AF během monitorace po iCMP nemusí jednoznačně prokazovat, že tato arytmie danou iCMP způsobila. Takto zachycená AF, v literatuře též označovaná zkratkou AFDAS (Atrial Fibrillation Detected After Stroke), může představovat jen náhodný nálezný nebo dokonce může být arytmií přímo neurogenně podmíněnou. Zasahuje-li např. ischemická léze do insulární oblasti, která hraje roli v regulaci srdečního rytmu a frekvence, může mít způsobenou sympato-vagální dysbalance ve svém důsledku arytmogenní efekt (Park et al., 2011). Dalším mechanismem, který se může uplatňovat v procesu vzniku AF, je uvolnění zánětlivých působků, cytokinů a chemokinů po iCMP (Shantsila et al., 2015). Prognóza AFDAS spojená s rizikem opakování iCMP není zcela jasná, vznikají i pochybnosti ohledně nutnosti celoživotní antikoagulační léčby u všech pacientů s AFDAS (Cerasuolo et al., 2017; Sposato et al., 2018).

Možnosti dlouhodobé EKG monitorace

EKG je hlavním nástrojem k detekci srdečních arytmií již od počátku 20. století, kdy leidský profesor Willem Einthoven představil první v praxi použitelný elektrokardiogram. Komerčně dostupný přístroj k ambulantní monitoraci se objevil na trhu v roce 1962 na základě práce amerického biofyzika Normana J. Holtera. Od té doby byla představena celá řada řešení umožňujících stále delší a pohodlnější monitoraci. V současné době se dlouhodobé monitorování EKG realizuje několika způsoby. Nejdostupnější metodou je holterovské monitorování pomocí trvale nalepených elektrod (2 až 12 svodů) či náplastí (jedno-svodové), jehož výstupem je zpětně hodnocený kontinuální záznam uložený obvykle za dobu 24 hodin až 7 dní. Jinou možností jsou ambulantní telemetrické monitory, které kontinuálně odesílají data a umožňují tak jejich hodnocení i v reálném čase. Další přístup představuje nekontinuální záznam, kdy jsou

uloženy pouze úseky záznamu suspektní pro výskyt arytmie, a to buď na základě automatické detekce (epizodní smyčkový záznamník, event loop monitor), či na základě manuálního spuštění pacientem při rozvoji příznaků (EKG karta přikládána k hrudníku). Smyčkové záznamníky využívají princip paměťové smyčky, kdy nejstarší záznamy jsou po vyčerpání paměťové kapacity přepisovány záznamy novými, eventuálně však mohou být i přeneseny do externího zařízení. Smyčkové záznamníky mohou být externí, využívající jednu nebo dvě elektrody, které se obvykle nasazují až na 30–60 dní. Vedle toho implantabilní zařízení umožňují výrazně delší dobu monitorace (až 3 roky), limitovanou jen kapacitou baterie. Tato jedno-svodová zařízení velikosti flash disku se ambulantně zavádějí pomocí speciálního zavaděče v lokální anestezii do podkoží pectorální oblasti, většinou parasternálně vlevo. V současnosti jsou k dispozici přístroje od firem St. Jude, Biotronic a Medtronic (Reveal XT a nejmenší a nejmodernější Reveal LINQ). Vzhledem k současnému rozšíření chytrých telefonů a hodinek se nabízí jejich využití i k monitoraci srdečního rytmu, zejména v primární prevenci. V současné době se využívají dvě základní techniky detekce. Validita pletysmografické detekce pomocí blesku a objektivu fotoaparátu nebyla zatím dostatečně prokázána. Slibnější technikou se zdá využití jedno-svodového EKG, např. v zařízení AliveCor, které bylo schváleno FDA a nabízí se jako příslušenství k Apple Watch. Použití tohoto zařízení bylo úspěšně testováno v řadě studií, k stanovení diagnózy fibrilace síní je však samo o sobě zatím bez potvrzujícího EKG nedostatečné (White et al., 2017).

Optimální strategie monitorace

Jednoznačně preferovaná strategie EKG monitorace k zachytu AF po iCMP nebyla dosud stanovena. Poznatky z proběhlých studií se odrazily v jednotlivých guidelines, kdy se s postupnými aktualizacemi prodlužovala doporučená doba monitorace, v doporučeních z posledních let je však její délka spíše neurčitě definovaná, stejně jako charakteristika pacientů vhodných k monitoraci. European Stroke Organisation 2008 guidelines doporučovaly v rámci vyšetření příčiny iCMP provedení 12svodového EKG, následně kontinuální EKG monitoraci a 24hodinový Holter, pokud nebyla nalezena příčina iCMP. American Heart Association/American

Stroke Association (AHA/ASA) 2014 guidelines (Kernan et al., 2014) obsahovaly doporučení monitorovat EKG u pacientů s nezjištěnou příčinou iCMP alespoň 30 dní v době šesti měsíců od iCMP. Podle European Society of Cardiology 2016 guidelines (Kirchhof et al., 2016) by měli všichni pacienti po iCMP absolvovat alespoň 72 hodin monitorace a u některých by měla být zvážena monitorace dlouhodobá. Kanadské doporučení z roku 2017 (Wein et al., 2017) doporučují u pacientů s ESUS, kteří jsou potenciální kandidáti antikoagulační terapie, alespoň dva týdny EKG monitorace. AHA/ASA 2018 guidelines (Powers et al., 2018) nedoporučují konkrétní dobu dlouhodobé monitorace, zmiňují možnou prospěšnost (IIb) monitorace u některých pacientů, její klinický benefit však hodnotí jako nejistý (IIb). Výbor Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti vydal v roce 2018 (Šaňák et al., 2018) poměrně konkrétní stanovisko, kdy doporučuje u pacientů s nezjištěnou příčinou iCMP při negativním výsledku EKG monitoringu (24h EKG nebo telemetrie během hospitalizace) provedení dlouhodobého (až 30denního) holterovského EKG monitoringu, zejména v případě přítomnosti klinických a radiologických charakteristik, které mohou svědčit pro embolizační mechanismus vzniku iCMP nebo u pacientů s laboratorními či echokardiografickými charakteristikami sdruženými s existencí AF.

Úvahy o optimální strategii monitorace by se měly vyjadřovat k několika základním otázkám. 1) Jak dlouho monitorovat? 2) Jaké monitorovací zařízení zvolit? 3) V jakém odstupu od iCMP zahájit monitoraci? 4) Koho monitorovat, tzn. u kterých pacientů je pravděpodobnost zachytu AF významnější? Následuje přehled významných studií a meta-analýz vztahujících se k těmto jednotlivým otázkám.

Doba monitorace

Čtyři významné randomizované prospektivní studie ukázaly, že prodloužením monitorování srdečního rytmu bylo zachyceno signifikantně více případů AF u pacientů po iCMP než při klasické monitoraci během hospitalizace. Menší studie na 100 pacientech ukázala, že sedmidenní kontinuální monitorace zachytila o 16 % více případů AF než standardní postup (Higgins et al., 2013). Studie EMBRACE (Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event) provedená na 572 pacientech

starších 55 let s kryptogenní iCMP, porovnála 30denní neinvazivní monitoraci EKG s konvenční 24hodinovou monitorací s výsledným záchytem AF trvání minimálně 30 s u 16,1 % vs. 3,2 % pacientů ($p < 0,001$) a záchytem AF trvání minimálně 180 s u 9,9 % vs. 2,5 % pacientů ($p < 0,001$) (Gladstone et al., 2015). Do studie CRYSTAL-AF (Cryptogenic Stroke and Underlying AF) bylo zahrnuto 441 pacientů starších 40 let s kryptogenní iCMP, 221 pacientům byl implantován monitor (REVEAL XT), záchyt AF (nad 30 s) oproti kontrolní skupině byl 6. měsíc 8,9 % vs. 1,4 % (HR 6,4; CI 1,9–21,7; $p < 0,001$), 12. měsíc 12,4 % vs. 2,0 % (HR 7,3; CI 2,6–20,8; $p < 0,001$), 36. měsíc 30 % vs. 3,0 % (HR 8,78; CI 3,47–22,19; $p < 0,001$) (Sinha et al., 2010). Studie FIND-AF randomizovala 398 pacientů, intervenční skupina absolvovala 10denní monitoraci každé tři měsíce během jednoho roku, což vedlo k záchytu 14 % pacientů s AF oproti 5 % v kontrolní skupině (Weber-Kruger et al., 2014). Meta-analýza 31 studií (z let 1985–2014) zahrnující 8 715 pacientů s iCMP s negativní anamnézou AF a alespoň 12hodinovou monitorací EKG ukázala záchyt 5,1 % u monitorovaných do 72 hodin, 15 % u monitorovaných do sedmi dnů a 29,15 % u monitorovaných tři měsíce (Dussault et al., 2015).

Volba monitorovacího zařízení

Meta-analýza 50 studií zahrnující 11 658 pacientů po iCMP bez známé historie AF se zaměřila na míru záchytu AF jednotlivými modalitami EKG monitorace. Pro potřeby studie byly jednotlivé modality rozděleny do čtyř konsektivních fází. V první fázi, tvořené vstupním EKG, byla AF detekována u 7,7 % pacientů. V druhé fázi, zahrnující EKG monitoraci za hospitalizace (opakované EKG, kontinuální EKG, Holter EKG, telemetrie), byla AF detekována u 5,1 % pacientů. V třetí fázi, zahrnující ambulantní holterovskou monitoraci, byla AF detekována u 10,7 % pacientů. Ve čtvrté fázi, zahrnující externí a implantabilní smyčkový záznamník, byla AF detekována u 16,9 % pacientů. Celkový záchyt AF pro všechny metody dohromady byl 23,7 % (Sposato et al., 2015).

Časový odstup monitorace od iCMP

Časně zahájení monitorace po iCMP zvyšuje pravděpodobnost jejího záchytu. Během prvních tří dnů hospitalizace bylo ve studii (Sposato et al., 2012) zachyceno 70 % případů celkového počtu pacientů s nově diagnostikovanou AF

během monitorace. Další studie ukázala, že pravděpodobnost záchytu AF byla 5x vyšší, pokud byla dlouhodobá monitorace zahájena průměrně 27. den od iCMP oproti zahájení 75. den od iCMP (Cerasuolo et al., 2017).

Predikce záchytu AF

K predikci záchytu AF u pacientů po iCMP lze využít klinické a pacientské charakteristiky obsažené v řadě známých skórovacích škálách (CHA₂-DS₂-VASc, ATRIA, HATCH) a biomarkery. Biomarkery jsou obecně definovány jako objektivně měřitelné charakteristiky, které mohou být hodnoceny jako indikátory biologických či patogenních procesů nebo reakcí na terapeutické intervence. Biomarkery s potenciálem predikce detekce paroxysmální AF mohou být rozděleny do skupin na biomarkery elektrofyziologické, morfológico-zobrazovací (srdeční echokardiografie a zobrazení mozku magnetickou rezonancí) a molekulární. **Elektrofyziologické** biomarkery zahrnují řadu charakteristických obrazů na klidovém EKG, které korespondují s představou různých etiopatogenetických elektrofyziologických procesů v pozadí AF. V provedených studiích byla takto popsána variabilita v délce vlny P v různých svodech či její prodloužení (Dogan et al., 2012) svědčící pro prodloužení převodního času v síních. Změny exprese iontových kanálů v myokardu mohou být příčinou zaznamenané asociace prodlouženého QTc intervalu a detekce paroxysmální AF u pacientů po iCMP. Významným prediktorem PAF je zaznamenání předčasných síňových stahů, supraventrikulárních extrasystol (SVES) (Kolb et al., 2001), na 24hodinovém EKG Holteru v analýze studie EMBRACE (Gladstone et al., 2015) byl medián počtu SVES u pacientů s AF 629 vs. 45 u pacientů bez AF, s počtem SVES rostla i pravděpodobnost záchytu AF – při počtu nad 1 000 SVES dosahující 40 %.

Morfológické biomarkery u AF jsou založeny na echokardiografických měřeních rozměrů a funkce levé síně, kde dochází kvůli arytmií ke strukturální přestavbě. Opakovaně byla popsána asociace AF se zvětšenými rozměry levé síně. Asociace s tvarem levého ouška (cactus, chicken wing, windstock, cauliflower) vyšly ve studiích často protichůdně. Oproti statickým metrickým měřením vykazují lepší senzitivitu a specifitu v predikci záchytu PAF funkční parametry levé síně, jako je poměr indexu objemu levé síně k diastolické rychlosti toku krve v síni

(Toh et al., 2010). Na MRI mozku pak u pacientů s AF pravděpodobněji zaznamenáme ischemickou lézi ve více povodích, starší postischemické změny ve více povodích, koexistující chronické a akutní léze. **Molekulární** biomarkery studované v souvislosti se záchytem PAF zahrnují širokou skupinu molekul, které mohou být rozděleny do skupin na markery kardiální, zánětlivé, metabolické, renální, protrombotické a genetické. Kardiální biomarkery PAF zahrnují již etablované markery srdečního selhání, jako je NT-proBNP, kde byla prokázána signifikantně vyšší hladina u pacientů po kryptogenní iCMP se zachycenou AF ve srovnání s případy kryptogenní iCMP, kde AF zachycena nebyla (Sakai et al., 2013). To jsme potvrdili i ve studii provedené na naší klinice, kde byl u pacientů po iCMP mezi skupinami s AF a bez AF zaznamenán rozdíl v hladině NT-proBNP 3819,8 ng/l (95% CI, 1717,1–5922,5, $p = 0,001$) (Chudomel et al., 2015). Dalším v literatuře popsaným kardiálním markerem, který predikoval nový záchyt AF u pacientů s iCMP, byl hs troponin I (Beaulieu-Boire et al., 2013). Výsledky zánětlivých markerů v predikci AF nejsou v literatuře jednoznačné. Některé studie ukázaly signifikantně vyšší hladinu CRP a IL-6 u pacientů s PAF ve srovnání s kontrolami, jiné naopak žádný takový vztah neprokázaly. Vztah markerů glukózového a lipidového metabolismu byl také zkoumán – studie ukázaly pozitivní korelaci hladiny glykovaného hemoglobinu s výskytem AF, ale také negativní korelaci s výskytem PAF (Sandhu et al., 2014). Negativní korelace byla též zaznamenána ve vztahu výskytu AF a hladiny LDL a celkového cholesterolu (Lopez et al., 2012). Dále je známo, že prevalence AF je obecně vyšší u pacientů s těžkým postižením renálních funkcí a byl popsán její růst v souvislosti s poklesem míry glomerulární filtrace (Iguchi et al., 2008). Významnou skupinou biomarkerů PAF představují faktory svědčící pro trombogenezi. Dle metaanalýzy 59 studií hodnotících asociaci hemostatických markerů a AF (Wu et al., 2015) byly u pacientů s AF ve srovnání s kontrolními skupinami popsány signifikantně vyšší hodnoty markerů aktivace destiček (beta-tromboglobulin, destičkový faktor 4 a P-selektin), markerů fibrinolytické funkce (tkáňový aktivátor plazminogenu, inhibitor aktivátoru plazminogenu 1), markeru endotelální funkce (von Willebrandův faktor) a markerů aktivace koagulace (d-dimer, fibrinogen, trombin-antitrombin komplex, antitrombin III). Asociace ele-

vace hladiny d-dimeru a výskytu AF u pacientů po iCMP byla zaznamenána i ve studii provedené na našem pracovišti, kde průměrný rozdíl mezi hladinami u skupin s AF a bez AF dosahoval 472,4 ng/ml (95 % CI, 220,2–724,6, $p < 0,001$) (Chudomel et al., 2015). Velmi nadějnou skupinou molekulárních biomarkerů využitelných v predikci PAF jsou molekuly **microRNA (miRNA)** vyskytující se v séru. Tyto malé (~ 22 nukleotidů) nekódující RNA molekuly modulují genetickou expresi na post-transkripční úrovni. Bylo již popsáno více než 4 000 těchto molekul, které ovlivňují expresi téměř všech protein-kódujících genů (miRTarBase.edu). Molekuly miRNA se mohou podílet na regulaci řady procesů uplatňujících se v patogenezi AF, jako je exprese iontových kanálů, fibrotická přestavba myokardu či apoptóza kardiomyocytů. V souvislosti s asociací s AF a iCMP byl proveden výzkum celé řady miRNA molekul. Slibně se v tomto směru jeví molekula miR-150, jejíž hladina byla u pacientů s AF a PAF ve srovnání s kontrolními skupinami popsána jako signifikantně snižena. Signifikantní snížení plazmatické hladiny u pacientů s AF bylo též popsáno u molekuly miR-126. Signifikantní zvýšení plazmatické hladiny u pacientů s AF bylo naopak popsáno u miR-19a, přičemž u miR-19a

a miR-150 byly zjištěny rozdílné hladiny exprese nejen mezi AF a kontrolní skupinou, ale také mezi PAF a perzistentní AF (Liu et al., 2012).

Závěr

Závěrem lze shrnout některé obecné poznatky k optimalizaci strategie detekce AF po iCMP. Platí, že čím déle monitorace probíhá a čím dříve od iCMP začne, tím větší je pravděpodobnost zachycení AF. Nejvyšší míry detekce AF je dosaženo při využití implantabilního smyčkového záznamníku, jehož použití v běžné praxi je v ČR limitované. Jako optimální se tedy jeví využití kombinace různých technik detekce. Na naší klinice standardní vyšetřovací postup u pacientů hospitalizovaných s akutní iCMP předpokládá natočení 12svodového EKG vstupně, kontinuální monitoraci EKG na lůžku JIP, event. doplnění 24hodinového holterovského monitorování, dále monitoraci pomocí telemetrie na standardním lůžku. Pokud při dimisi není AF zachycena a etiologie iCMP je označena jako kryptogenní či ESUS, je pacientovi nasazen optimálně sedmidenní holterovská monitorace a následně třítydenní smyčkový záznamník, metoda, která již je v ČR pro většinu pacientů pojišťovny hrazená (111, 207, 205, 213, s omezením u 211). Na naší klinice vybíráme

přednostně k dlouhodobé monitoraci, v souladu s doporučením výboru Cerebrovaskulární sekce ČNS (viz výše), zejména ty pacienty, kteří na zobrazení mozku mají více starších ischemických změn ve více povodích, kteří dle echokardiografie mají dilataci levé síně, u kterých byly zjištěné četné SVES na EKG monitoraci během hospitalizace, či naměřenou významnou elevaci NT-proBNP a d-dimeru. U méně rizikových pacientů pak obvykle sedmidenní monitoraci z kapacitních důvodů vynecháváme a nasazujeme rovnou třítydenní smyčkový záznamník.

Důkazy pro takový konkrétní postup však zatím nejsou dostatečné. Žádný izolovaný biomarker PAF zatím nedosáhl rutinního použití v klinické praxi. Pro budoucí studie se jako vhodná jeví snaha o vytvoření prediktivního modelu na základě kombinace jednotlivých biomarkerů. Tento prediktivní model by mohl dát jasnější doporučení k indikaci dlouhodobé EKG monitorace, která není obvykle v klinické praxi u všech pacientů s kryptogenní iCMP z kapacitních důvodů dostupná. Vzhledem k zatím nepřesvědčivým výsledkům studií testujících podávání nových orálních antikoagulancií u pacientů s ESUS zůstává monitorování EKG stále klíčové k zajištění optimální sekundární prevence iCMP.

LITERATURA

1. Beaulieu-Boire I, Leblanc N, Berger L, Boulanger JM. Troponin elevation predicts atrial fibrillation in patients with stroke or transient ischemic attack. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013; 22(7): 978–983.
2. Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(1): 28–37.
3. Demeestere J, Fieuws S, Lansberg MG, Lemmens R. Detection of atrial fibrillation among patients with stroke due to large or small vessel disease: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e004151
4. Dogan U, Dogan EA, Tekinalp M, Tokgoz OS, Aribas A, Akilli H, Ozdemir K, Gok H, Yuruten B. P-wave dispersion for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *International Journal of Medical Sciences* 2012; 9(1): 108–114.
5. Dussault C, Toeg H, Nathan M, Wang ZJ, Roux JF, Secemsky E. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8(2): 263–269.
6. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1591–1602.
7. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, Thorpe KE. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke* 2015; 46: 936–941.
8. Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, McInnes GT, Lan-

- ghorne P, Lees KR. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2013; 44: 2525–2531.
9. Chudomel O, Janský P, Magerová H, Paulas Schwabová J, Šarbochová I, Šrámek M, Bulková V, Tomek A. Současná elevace NT – proBNP a d-dimeru jako biomarker fibrilace síní u ischemické CMP. *Cesk Slov Neurol N*. 2015; 78(111, Suppl): 58.
10. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Terasawa Y, Sakai K, Uemura J, Shibasaki K. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1056–1059.
11. Kolb C, Nürnberger S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schömig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *The American Journal of Cardiology* 2001; 88(8): 853–857.
12. Liu Z, Zhou C, Liu Y. The expression levels of plasma microRNAs in atrial fibrillation patients. *PLoS ONE*. 2012; 7(9): Article ID e44906.
13. Lopez FL, Agarwal SK, MacLehose RF. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2012; 5(1): 155–162.
14. miRTarBase.edu: the experimentally validated microRNA-target interactions database
15. Sakai K, Shibasaki K, Kimura K, Aoki J, Kobayashi K, Fujii S, Okada Y. Brain natriuretic peptide as a predictor of cardioembolism in acute ischemic stroke patients: brain natriuretic peptide stroke prospective study. *European Neurology* 2013; 69(4): 246–251.
16. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB, Fitzgerald KC, Pradhan

- AD, Ridker PM, Glynn RJ, Albert CM. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2014; 3(3): Article ID e000916.
17. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *Am Heart J* 2010; 160: 36–41.
18. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(4): 377–387.
19. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF, Hashimura K, Ohe T, Ito H, Kitakaze M. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension* 2010; 55(5): 1150–1156.
20. Weber-Kruger M, Gelbrich G, Stahrenberg R, Liman J, Kermer P, Hamann GF, Seegers J, Gröschel K, Wachter R. Finding atrial fibrillation in stroke patients: randomized evaluation of enhanced and prolonged Holter monitoring–Find-AF(RANDOMISED)–rationale and design. *Am Heart J*. 2014; 168(4): 438–445.
21. White RD, Flaker G. Smartphone-based arrhythmia detection: should we encourage patients to use the ECG in their pocket?. *J Atr Fibrillation* 2017; 9(6): 1605.
22. Wu N, Tong S, Xiang Y, Wu L, Xu B, Zhang Y, Ma X, Li Y, Song Z, Zhong L. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE*. 2015: e0124716.